



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Evaluación de daño de órgano en pacientes con  
poliangeitis microscópica del Hospital Nacional Guillermo  
Almenara Irigoyen enero 2005 - diciembre 2010**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Para optar el Título de Especialista en Reumatología**

## **AUTOR**

**Karim Eliana Díaz Deza**

**LIMA – PERÚ  
2011**

## **DEDICATORIA**

A mi madre Iraida, a mi padre Luis, a mi hija Alejandra, a mi hermana Hilda, a mi esposo Saúl fortalezas de mi desarrollo personal y profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Expreso mi agradecimiento al equipo de médicos del Servicio de Reumatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Particularmente al Dr. César Pastor Asurza por su asesoramiento y al Dr. Manuel Ugarte Gil por su orientación en lo correspondiente al procesamiento estadístico y por su apoyo al haber revisado la redacción del presente trabajo.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar la extensión de daño de órgano en pacientes con Poliangeitis Microscópica (MPA) atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

**MÉTODOS:** Se revisaron todos los casos con diagnóstico de MPA entre Enero 2005 y Diciembre 2010. Se realizó el análisis univariado para determinar los factores asociados al Índice de Daño de Vasculitis (VDI) a los 6 y 12 meses. Posteriormente, se realizaron modelos de regresión lineal con las variables que se encontraron asociadas ajustándolas para edad y sexo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v16.0.

**RESULTADOS:** La distribución por género fue 21 mujeres y 11 varones con edad promedio de 57.16 años. Se evaluó el VDI a los seis meses en 26 pacientes y a los doce meses en 20 pacientes, el promedio de daño fue 2.04 y 3.05 respectivamente

Los factores asociados al VDI a los 6 meses fueron el compromiso pulmonar: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID) más Hemorragia Alveolar (HA) (p: 0.024), compromiso renal severo (GMNRP) (p: 0.009) y el uso de ciclofosfamida (0.022). A los 12 meses sólo se encontró asociado el uso de ciclofosfamida (p: 0.009).

Después de ajustar para edad y sexo, los factores que permanecieron asociados con el daño a los 6 meses fueron el compromiso renal severo ( $\beta$  0.646,  $p < 0.001$ ) y el compromiso pulmonar ( $\beta$  0.404,  $p$ : 0.031).

**CONCLUSIONES:** El compromiso renal severo y el compromiso pulmonar al momento del diagnóstico se encontraron como factores asociados a mayor daño a los seis meses.

**PALABRAS CLAVE:** Poliangeitis Microscópica, Vasculitis, Índice de Daño.

## **INDICE**

### **CAPÍTULO I:**

INTRODUCCIÓN.....	7
-------------------	---

### **CAPÍTULO II**

MATERIALES Y MÉTODOS.....	11
---------------------------	----

### **CAPITULO III:**

RESULTADOS.....	13
-----------------	----

### **CAPÍTULO IV:**

DISCUSIÓN.....	21
----------------	----

### **CAPÍTULO V:**

CONCLUSIONES.....	26
-------------------	----

### **CAPÍTULO VI:**

RECOMENDACIONES .....	27
-----------------------	----

### **CAPÍTULO VII:**

BIBLIOGRAFÍA.....	28
-------------------	----

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

La Poliangeitis Microscópica es una vasculitis sistémica primaria caracterizada por producir inflamación necrotizante de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y la presencia de anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo circulantes (ANCA). Por lo general, se presenta con glomerulonefritis y capilaritis pulmonar, aunque la participación de la piel, sistema nervioso y el tracto gastrointestinal no es infrecuente. <sup>(1)</sup>

La mayoría de datos se obtiene de cohortes europeas en las que la incidencia varía desde 1-11.6/millón de habitantes, la edad pico de presentación es de 65-74 años, más frecuente en varones que en mujeres. <sup>(2)</sup>

En el Perú la incidencia es de 4.01/millón de habitantes y es más frecuente en mujeres (Mujer/Varón: 2.7/1.0). <sup>(3)</sup>

La introducción de glucocorticoides y ciclofosfamida para el tratamiento de vasculitis ha mejorado la supervivencia considerablemente, pero la morbilidad sigue siendo alta. Como consecuencia las vasculitis se han transformado en enfermedades crónico-recidivantes. Los pacientes sufren recaídas y persistencia de la enfermedad en grado bajo, efectos tóxicos de la terapia y acumulativos de daño en los tejidos. <sup>(4)</sup>

Un componente importante de la morbilidad de los pacientes está relacionado al daño de la enfermedad, los que pueden ser cuantificados por el índice de daño de Vasculitis. <sup>(5)</sup>

Aunque los ensayos clínicos con frecuencia se centran en medidas de la actividad de la enfermedad, el daño representa el resultado a largo plazo experimentado por el paciente y puede ser una mejor medida de la carga crónica de la enfermedad.

El daño se desarrolla como consecuencia de vasculitis activa persistente o recurrente o de su tratamiento. Este se define como las consecuencias de la enfermedad que no revierten con la terapia. (6,7)

El daño ocurre temprano en las vasculitis sistémicas, particularmente en enfermedad severa afectando múltiples órganos y sistemas, lo que sugieren la necesidad de nuevas estrategias de tratamiento. (8)

El VDI elaborado y validado en 1997 por Exley y colaboradores ha sido muy útil en la solución de muchos asuntos en vasculitis sistémica y es actualmente el único validado. (9,10)

Es esencial diferenciar daño de enfermedad activa, ya que el atributo fundamental del daño es su irreversibilidad. El uso del VDI en pacientes con Vasculitis ha demostrado ser útil en la solución de este problema. Conceptos importantes son: 1) la acumulación de daño es bimodal, con una primera fase debido a la vasculitis y una fase posterior debido a la terapia, 2) el daño temprano es un factor predictivo de mortalidad, y 3) vasculitis mortal se caracteriza por aumento de las puntuaciones totales de VDI que afectan a un mayor número de sistemas que la vasculitis no mortal (11)

La puntuación de VDI es la simple suma de los elementos de los daños. Los eventos tienen que estar presentes por lo menos 3 meses antes de que puedan ser calificados como daños. Este período fue elegido para garantizar que los problemas reversibles no fueran contados como daños. (6)



El VDI consta de 64 ítems, agrupados en 11 órganos y sistemas. La definición de daños utilizado por el VDI hace varios supuestos, cada uno de ellos afecta a la utilidad de la herramienta y varios son controvertidos. Las características del VDI son:

- Irreversibilidad: Por definición, los elementos de daño en el VDI son irreversible. Sin embargo algunas características de la enfermedad pueden revertir. (ejemplo neuropatía periférica)
- Elemento tiempo: Tres meses, es el período de tiempo que un ítem debe estar presente para ser considerado daño. Fue elegido de manera arbitraria.
- Atribución: El VDI registra todas las formas de daño que se han producido desde el inicio de la vasculitis, independientemente de la causa.
- Ponderación y Gradación: Cada elemento de daño en el VDI tiene el mismo peso (un punto), pero esto no refleja claramente la gravedad relativa de los daños.
- Evaluación derivada del Paciente: Puede ser muy útil considerar la autoevaluación del paciente de las consecuencias de los daños, que falta en el Score del VDI.
- Genérico vs Especificidad de la enfermedad: VDI es utilizado para medir el daño en todas las formas de vasculitis. Sería conveniente desarrollar herramientas específicos para evaluación de daños en el individuo.

Exley y col. En otro estudio realizado para evaluar severidad en vasculitis usando el VDI, agrupa los elementos de daño en diferentes categorías <sup>(12)</sup>:

- Daño crítico: Elementos de daño relacionados con falla orgánica significativa.

- Daño vascular mayor: Elementos de daño relacionados con compromiso de vaso mayor por vasculitis y/o complicaciones por ateroma.
- Daño relacionado a la terapia: Elementos de daño atribuido a toxicidad por drogas.

Exley y colaboradores reportan que el daño ocurre temprano en vasculitis sistémica y en múltiples sistemas, siendo un indicador de pobre pronóstico particularmente el daño pulmonar temprano. Además encontraron que puntuaciones mayores de daño a los dos años de la presentación fueron característicos de enfermedad fatal. (8).

En otro estudio realizado por Koldingsnes y colaboradores, la presencia de daño aún mínimo, se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, una observación que se correlaciona con los datos del VDI original (13)

En relación a daño y Poliangeitis microscópica algunos estudios demuestran como daño más común el cardiovascular y renal, ambos ocurren temprano en el curso de la enfermedad (14).

El Índice de Daño permitirá mejorar más nuestra comprensión del concepto de los daños que se aplica a Poliangeitis Microscópica y mejorar nuestra capacidad de evaluar respuesta al tratamiento en un paciente.

Dado que existen pocos estudios que evalúan daño en vasculitis sistémica, particularmente en Poliangeitis Microscópica, en la literatura internacional y no existen estudios que evalúen el daño en Poliangeitis Microscópica en Perú, se decide realizar el presente estudio, para describir la extensión y formas de daño en estos pacientes.

## **CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte longitudinal.

**Pacientes:** Se incluyeron treinta y dos pacientes con diagnóstico de Poliangeitis Microscópica en nuestro servicio entre enero 2005 y diciembre 2010.

Los criterios de inclusión para Poliangeitis Microscópica se basaron en las Definiciones de la Conferencia de Consenso de Chapel Hill y/o síntomas sugerentes de vasculitis de vaso pequeño, dentro del patrón clínico típico de los síndromes vasculíticos cuando no se tuvo el estudio histopatológico.

Fueron excluidos del estudio los pacientes con diagnóstico de otras vasculitis de vasos mediano y pequeño: como Granulomatosis de Wegener, Síndrome de Churg-Strauss, vasculitis asociada a Enfermedades Difusas del Tejido Conectivo, neoplasias o fármacos, crioglobulinemia y vasculitis localizada (compromiso de un sólo órgano).

Sus historias clínicas fueron revisadas registrándose los datos clínicos, de laboratorio y evolutivos desde el inicio de enfermedad y durante el tiempo de seguimiento.

**Estimación del daño:** Se registró el daño de órgano en cada paciente utilizando el VDI. Los elementos del índice de daño están basados en 11 órganos y sistemas: Piel, musculoesquelético, oído nariz y garganta, pulmonar, cardiovascular, vascular periférico, renal, gastrointestinal, ocular, neuropsiquiátrico y otros daños/toxicidad relacionada a drogas.

Sólo se registró el daño irreversible que estuvo presente por al menos tres meses. El daño fue registrado como presente (Puntuación 1) o ausente (Puntuación cero). En ausencia de información de algún elemento del índice de daño, éste se consideró como ausente. El VDI total fue la suma de las puntuaciones registradas.

Los elementos de daño fueron agrupados en diferentes categorías según lo descrito por Exley y col.: Daño crítico: Elementos de daño relacionados con falla orgánica significativa, Daño vascular mayor: Elementos de daño relacionados con compromiso de vaso mayor por vasculitis y/o complicaciones por ateroma, Daño relacionado a la terapia: Elementos de daño atribuido a toxicidad por drogas.

Nosotros registramos el daño a los seis meses y doce meses después del diagnóstico.

**Estadística:** Se realizó el análisis univariado para determinar los factores asociados a VDI a los seis y doce meses utilizando la prueba U de Mann-Whitney para las variables categóricas y la prueba de correlación de Spearman para las variables numéricas. Luego de ello, se realizaron modelos de regresión lineal con las variables que se encontraron asociadas en el análisis univariado, ajustándolas para edad y sexo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v16.0.

### **CAPÍTULO III: RESULTADOS**

Treinta y dos pacientes fueron diagnosticados de Poliangeitis Microscópica durante el periodo de estudio. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 57.16 años (DE: 11.96). La distribución por género fue 21 mujeres (65.6%) y 11 varones (34.4%).

En relación a las características clínicas basales como expresión de compromiso general sistémico se presentaron con alta frecuencia malestar general, debilidad, artralgias, pérdida de peso y fiebre. La neuropatía periférica fue una característica altamente frecuente.

Se encontró compromiso pulmonar en 20 pacientes siendo el más frecuente Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa, compromiso renal en 17 pacientes (5 pacientes con GMNRP y 10 pacientes con Insuficiencia renal), compromiso cutáneo en 10 pacientes.

El promedio de hemoglobina correspondió a niveles de anemia (Hemoglobina < 11 gr/dl) y el número de plaquetas a rango de trombocitosis (plaquetas > 450000 por mm<sup>3</sup>). Se encontró Velocidad de Sedimentación Globular elevada (VSG > 25 mm/h) al momento del diagnóstico siendo el promedio de VSG 92.71 y el de creatinina sérica 3.48 mg/dl.

Al inicio de la enfermedad todos los pacientes fueron tratados con prednisona 0.5 mg/kg/d ó 1 mg/kg/d, 26 pacientes (89.7%) con pulsos de metilprednisolona, 24 pacientes (75%) con Ciclofosfamida, 4 pacientes (12.5%) con Azatioprina y 4 pacientes (12.5%) no usaron inmunosupresor.

Las características clínicas al inicio de la enfermedad se describen en la tabla 1.

**Tabla 1: Características clínicas de pacientes con Poliangeitis Microscópica**

<b>Clínica al inicio</b>	<b>N (%)</b>
Malestar general	23 (71.9%)
Debilidad	21 (65.6%)
Artralgias	17/31 (54.8%)
Pérdida de peso	17 (53.1%)
Fiebre	15 (46.9%)
Mialgias	15 (46.9%)
Artritis	5 (15.6%)
Sistema nervioso Periférico	23 (71.9%)
Pulmonar	20 (62.5%)
EPID	15 (46.9%)
Hemorragia alveolar	4 (12.5%)
Renal	17 (53.1%)
GMNRP	5 (15.6%)
Insuficiencia renal	10 (31.3%)
Piel	16 (50.0%)
Ojos	4 (12.5%)
Cardiovascular	4 (12.5%)
Sistema nervioso Central	1 (3.1%)

N: Número de pacientes. EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa. GMNRP: Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva

Durante el primer año después del diagnóstico fallecieron siete pacientes (21.9%), seis pacientes por neumonía intrahospitalaria y uno por infarto intestinal. La probabilidad de sobrevida en un año fue de 77.4%.

Se evaluó el VDI a los seis meses en 26 pacientes y a los doce meses en 20 pacientes, se obtuvo un promedio de daño de 2.04 (DE: 1.43) y 3.05 (DE: 1.57) respectivamente. El 55% de pacientes (11/20) tuvo un incremento del daño en al menos un punto.

Se encontró como daño más frecuente a los seis meses (Daño temprano): Neuropatía periférica, Fibrosis pulmonar, Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) <50 ml/min, Diabetes, Insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y a los doce meses Neuropatía periférica, Fibrosis pulmonar, catarata, TFG <50 ml/min, Diabetes, atrofia muscular, IRCT y Accidente Cerebro Vascular. (Tabla 2 y 3)

Tres pacientes no presentaron daño temprano, de ellos 1 presentó luego de 6 meses neuropatía periférica, 1 se perdió en el seguimiento y en el otro no se pudo evaluar daño a los 12 meses porque el periodo de seguimiento fue de 6 meses.

A los 6 meses se encontró daño crítico en 19 pacientes (Estos elementos de daño son indicados con el superíndice 1 en la tabla 2) y a los 12 meses en 16 pacientes. (Estos elementos de daño son indicados con el superíndice 1 en la tabla 3)

Un paciente presentó daño vascular mayor a los 6 meses y 4 pacientes a los 12 meses (Estos elementos de daño son indicados con el superíndice 2 en la tabla 2 y 3 respectivamente)

Se encontró a los 6 meses nueve pacientes con daño relacionado a la terapia y a los 12 meses quince pacientes (Estos elementos de daño son indicados con el superíndice 3 en la tabla 2 y 3 respectivamente)



**Tabla 2: Daño de órgano a los 6 meses en pacientes con Poliangeitis Microscópica**

<b>Daño</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Neuropatía periférica<sup>1</sup></b>	12	46.2
<b>Fibrosis pulmonar</b>	11	42.3
<b>TFG&lt;50</b>	6	23.1
<b>Diabetes<sup>3</sup></b>	5	19.2
<b>IRCT<sup>1</sup></b>	4	15.4
<b>Atrofia muscular</b>	3	11.5
<b>Catarata<sup>3</sup></b>	2	7.7
<b>Enfermedad valvular</b>	2	7.7
<b>Atrofia óptica</b>	1	3.8
<b>Ceguera en un ojo</b>	1	3.8
<b>Deterioro cognitivo<sup>1</sup></b>	1	3.8
<b>Disnea crónica<sup>1</sup></b>	1	3.8
<b>Falla Gonadal<sup>1,3</sup></b>	1	3.8
<b>Fibrosis pleural</b>	1	3.8
<b>Glaucoma<sup>3</sup></b>	1	3.8
<b>Infarto intestinal<sup>1</sup></b>	1	3.8
<b>Pérdida de tejido mayor<sup>2</sup></b>	1	3.8

Valores dados como número de pacientes (%). <sup>1</sup> Daño crítico. <sup>2</sup> Daño vascular mayor.

<sup>3</sup> Daño relacionado a la terapia. IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal. TFG: Tasa de Filtrado Glomerular

**Tabla 3: Daño de órgano a los 12 meses en pacientes con Poliangeitis Microscópica**

<b>Daño</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>Neuropatía periférica<sup>1</sup></b>	13	65.0
<b>Fibrosis pulmonar</b>	11	55.0
<b>Catarata<sup>3</sup></b>	9	45.0
<b>TFG&lt;50</b>	5	25.0
<b>Atrofia muscular</b>	4	20.0
<b>IRCT<sup>1</sup></b>	3	15.0
<b>ACV<sup>2</sup></b>	3	15.0
<b>Fibrosis pleural</b>	2	10.0
<b>Atrofia óptica</b>	1	5.0
<b>Ceguera en un ojo</b>	1	5.0
<b>Diabetes<sup>3</sup></b>	4	20
<b>Enfermedad valvular</b>	1	5.0
<b>Falla gonadal<sup>1,3</sup></b>	1	5.0
<b>Glaucoma<sup>3</sup></b>	1	5.0
<b>HTP</b>	1	5.0
<b>Pérdida de tejido mayor<sup>2</sup></b>	1	5.0

Valores dados como número de pacientes (%). <sup>1</sup> Daño crítico. <sup>2</sup> Daño vascular mayor.

<sup>3</sup> Daño relacionado a la terapia. ACV: Accidente Cerebro Vascular. HTP: hipertensión Pulmonar. IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal. TFG: Tasa de filtrado Glomerular

Al realizar el análisis univariado se encontró como factores asociados a daño temprano compromiso pulmonar: EPID más Hemorragia Alveolar (HA) (p: 0.024), compromiso renal severo (GMNRP) (p: 0.009) y el uso de ciclofosfamida (0.022). Sin embargo a los 12 meses sólo se encontró asociado el uso de ciclofosfamida (p: 0.009). (Tabla 4)

Al realizarse la regresión logística para determinar los factores asociados a daño a los 6 meses se encontró que, después de ajustar para edad y sexo, el compromiso renal severo ( $\beta$  0.646,  $p < 0.001$ ) y el compromiso pulmonar ( $\beta$  0.404, p: 0.031) persistieron asociadas a daño.

**Tabla 4: Factores asociados a Daño a los 6 y 12 meses**

	VDI 6 meses			VDI 12 meses		
	No	Sí	P	No	Sí	P
<b>Clínica</b>						
EPID +HA	1.27	2.60	0.024	2.50	3.42	0.238
	(0.90)	(1.50)		(1.20)	(1.73)	
Cardiovascular	1.91	2.75	0.515	3.00	3.33	0.842
	(1.31)	(1.06)		(1.54)	(2.08)	
GMNRP	1.68	4.00	0.009	2.82	4.33	0.146
	(1.13)	(1.41)		(1.55)	(1.15)	
<b>Tratamiento</b>						
Metiprednisolona	1.00	2.15	0.139	1.67	3.27	0.130
	(0.00)	(1.35)		(0.58)	(1.58)	
Prednisona 0.5	1.33	2.13	0.395	1.67	3.29	0.118
vs 1mg/kg/d	(0.58)	(1.49)		(0.58)	(1.57)	
Ciclofosfamida	1.13	2.44	0.022	1.67	3.64	0.009
	(0.83)	(1.46)		(0.82)	(1.45)	

P: Nivel de significancia (<0.05: estadísticamente significativo). SNC: Sistema Nervioso central. SNP: Sistema Nervioso Periférico. EPID: Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa. HA: Hemorragia Alveolar. GMNRP: Glomerulonefritis Rápidamente Progresiva  
(...) Desviación Estandar

## **CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN**

La Poliangeitis Microscópica (MPA) es una vasculitis sistémica asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), caracterizada por producir inflamación necrotizante cuya sintomatología principalmente es de vasos de pequeño tamaño. Un componente importante de la morbilidad de los pacientes está relacionado al daño de la enfermedad, los que pueden ser cuantificados por el índice de daño. Existen diversas herramientas para evaluar daño en vasculitis entre ellas se encuentran el Índice de Daño en Vasculitis ANCA asociada (AVID), el Índice de Daño en Vasculitis (VDI) y el Índice de evaluación de Daño Combinado (CDA). En nuestro estudio se usó como herramienta el VDI debido a que es un método validado ampliamente usado en ensayos clínicos, si bien capta menos detalles que las otras dos herramientas, es más sencillo, menos complejo y más práctico (5,6,9,10,11,15) .

En este estudio se evaluó daño a los 6 meses (daño temprano) y 12 meses después del diagnóstico.

Sólo se evaluó daño temprano en 26 pacientes ya que 6 pacientes fallecieron durante los seis primeros meses. Daño a los 12 meses se evaluó en 20 pacientes (seis pacientes se perdieron durante el seguimiento).

Exley y colaboradores reportan que el daño ocurre temprano en vasculitis sistémicas y en múltiples sistemas, siendo un indicador de pobre pronóstico particularmente el daño

pulmonar temprano.<sup>(8)</sup> Similar hallazgo se encontró en un estudio realizado en pacientes con Granulomatosis de Wegener, aquí se relacionó a daño severo compromiso renal y cardiaco en el basal.<sup>(14)</sup> En nuestro estudio se observa que el daño ocurre temprano y en varios sistemas.

Trece pacientes (65%) desarrollaron como daño neuropatía periférica con síntomas de disfunción motora. La neuropatía periférica se presentó temprano en el curso de la enfermedad. Este porcentaje fue mayor que lo reportado por otros autores, pudiendo corresponder a una característica particular en nuestra población. En un estudio transversal de prevalencia puntual en Suecia en 27 pacientes con MPA se encontró como daño neuropatía periférica en 11% de pacientes.<sup>(15)</sup>

Daño cardiaco ocurrió en 5% de pacientes en la última evaluación, un porcentaje menor que el reportado en otros estudios, como el realizado por Mohammad y colaboradores en el que se halló 62.9%.<sup>(15)</sup> Esta diferencia puede ser explicada por el corto periodo de seguimiento.

El uso de ciclofosfamida se encontró asociado a daño a los 12 meses. Esto coincide con lo descrito en la literatura daño temprano relacionado a la enfermedad y daño más tardío relacionado con el tratamiento<sup>(8,14)</sup>, lo que sugiere iniciar tratamiento temprano y agresivo para evitar el daño relacionado a la enfermedad.

El inicio más tardío de daño relacionado al tratamiento coincide con estudios previos reportando complicaciones de la terapia con ciclofosfamida<sup>(16,17)</sup>. A diferencia de lo hallado en un estudio en pacientes con Granulomatosis de Wegener en el que se reportó el uso de ciclofosfamida como protector frente al daño.<sup>(14)</sup> Cabe señalar que en nuestro

estudio se evaluó daño hasta un año después del diagnóstico, periodo en el cual ningún paciente presentó malignidad, debiéndose realizar más estudios con un mayor periodo de seguimiento.

En relación al uso de corticoides en nuestro estudio no se halló relación con el daño probablemente por el corto período de seguimiento, a diferencia de lo reportado por Koldingsnes en pacientes con Granulomatosis de Wegener en el que una dosis de prednisona mayor de 20 mg/d por un largo periodo de tiempo incrementa el riesgo de daño después de 2 años de seguimiento. <sup>(14)</sup>

La mayoría de reportes de pacientes con MPA muestran compromiso renal frecuente y severo, con características clínicas de glomerulonefritis rápidamente progresiva <sup>(18,19)</sup>.

En pulmones la MPA afecta arteriolas, vénulas y capilares alveolares del compartimiento intersticial, también capilaritis pulmonar necrotizante, que se expresa como hemorragia alveolar difusa (clínica o subclínica). Con el tiempo y después de repetidos episodios de hemorragia alveolar difusa ocurre enfermedad pulmonar intersticial difusa y enfermedad pulmonar obstructiva crónica <sup>(20,21,22,23)</sup>.

Falk y col. reportan en pacientes con MPA la presencia de hemorragia pulmonar como predictor de muerte (RR 8,64;  $p < 0,0002$ ) <sup>(24)</sup>, Westman y col. evaluaron 67 pacientes con MPA, los niveles de creatinina sérica al inicio de enfermedad fueron un factor significativo de mortalidad ( $p=0,028$ ) <sup>(19)</sup>. Fortin y col. reportan en 45 pacientes con diagnóstico de vasculitis sistémica y por análisis multivariado que el compromiso cardíaco y renal están asociados con alto riesgo de muerte <sup>(25)</sup>. Abu-Shakra en un estudio y Guillevin y col. en otro

encuentran que la mayor causa de muerte en vasculitis está relacionado al infarto intestinal (25,26); los últimos autores posteriormente, utilizando el Five Factor Score encuentran que el compromiso renal y gastrointestinal son los factores pronósticos más consistentes para predecir mortalidad (28). Hogan y col. demuestran que el compromiso pulmonar, caracterizado por la presencia de hemorragia pulmonar clínica o subclínica, le brinda al paciente pobre pronóstico (18). En un estudio previo realizado por Sánchez y col se halló que los factores que mostraron ser los mejores predictores de mortalidad en nuestros pacientes fueron el compromiso del tracto gastrointestinal y del sistema nervioso central, en cambio el compromiso renal fue de mejor pronóstico (29).

En base a estos hallazgos pronósticos descritos en la literatura nosotros definimos GMNRP como compromiso renal severo y EPID más HA como compromiso pulmonar y asumimos que estas características clínicas basales impactan más en el pronóstico de nuestros pacientes.

Nosotros encontramos en el análisis univariado como factores asociados a daño temprano compromiso pulmonar (p: 0.024), compromiso renal severo (p: 0.009) y el uso de ciclofosfamida (0.022). Al realizarse la regresión logística para determinar los factores asociados a daño a los 6 meses se encontró que, después de ajustar para edad y sexo, el compromiso renal severo ( $\beta$  0.646,  $p < 0.001$ ) y el compromiso pulmonar ( $\beta$  0.404,  $p: 0.031$ ) persistieron asociadas a daño.

En este estudio no se pudo analizar mortalidad contra daño debido a que sólo en 2 de los pacientes fallecidos se registró VDI a los 6 meses.



Este estudio tuvo algunas limitaciones entre ellas su naturaleza retrospectiva. Toda la información se obtuvo de historias clínicas y sólo los datos presentes en las historias fueron registrados. Otras limitaciones fueron el pequeño número de pacientes y el corto periodo de seguimiento.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES**

- Los resultados mostraron que el daño ocurre temprano en vasculitis sistémica y que sigue siendo un problema importante a pesar de las drogas que inducen la remisión.
- Se hallaron como daño más frecuente a los seis meses (Daño temprano): Neuropatía periférica, Fibrosis pulmonar, Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) <50 ml/min, Diabetes, Insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) y a los doce meses Neuropatía periférica, Fibrosis pulmonar, catarata, TFG <50 ml/min, Diabetes, atrofia muscular, IRCT y Accidente Cerebro Vascular.
- El compromiso renal severo y el compromiso pulmonar al momento del diagnóstico se encontraron como factores asociados a mayor daño temprano.

## **CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES**

- Es necesario realizar estudios prospectivos con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para confirmar estos resultados.

## **CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFIA**

1. Sharon A, Philip Seo. Microscopic Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2010;36: 545-558.
2. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. A ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis and rheumatism* 2000; 43: 414-419.
3. Sánchez A, Alfaro J, Acevedo E, Cucho M, Pastor C, Perich R, et al. Incidences of the Primary Systemic Vasculitides in a Peruvian Population. Abstract 233. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006; 12 (4); S75
4. Nataraja A, Mukhtyar G, Hellmich B, Langford C, Luqmani R. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007, 21:713–732.
5. Suppiah R, Robson J, Luqmani R. Outcome Measures in ANCA-associated Vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2010, 36: 587-607.
6. Silveira L. Damage Assessment in Systemic Vasculitis. *Current Rheumatology Reports* 2008, 10:436–441.
7. Seo P. Wegener's granulomatosis: managing more than inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20: 10–6.

8. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Janssen BA, et al.: Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *Q J Med* 1997, 90:391–399.
9. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al.: Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997, 40:371–380.
10. Seo P, Luqmani RA, Flossmann O, Hellmich B, Herlyn K, Hoffman G.S, et al. The future of damage assessment in vasculitis. *J Rheumatol* 2007, 34:1357–1361.
11. Merkel PA, Seo P, Aries P, Neogi T, Villa-Forte A, Boers M, et al. Current status of outcome measures in vasculitis: focus on Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Report from OMERACT 7. *J Rheumatol* 2005, 32:2488–2495.
12. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Carruthers DM, Moots R. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the Vasculitis damage index (VDI). *B.J. Rheumatology*. 1998, 37; 57-63.
13. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41:572–58.
14. Mohammad AJ, Bakoush O, Sturfelt G, Segelmark M. The extent and pattern of organ damage in small vessel vasculitis measured by the Vasculitis Damage Index (VDI). *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 268–275.
15. Suppiah R, S. Flossmann O, Mukhtyar C, Alberici F, Baslund B, Brown D, et al. Measurement of damage in systemic vasculitis: a comparison of the Vasculitis

- Damage Index with the Combined Damage Assessment Index. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 80–85.
16. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis W, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients *Ann Intern Med* 1992; 116:488–98.
  17. Kovarsky J. Clinical-Pharmacology and Toxicology Of Cyclophosphamide—Emphasis On Use In Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheumatism* 1983; 12:359–72.
  18. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JCh, Falk RJ. Prognostic Markers in patients with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Microscopic Polyangiitis and Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (1): 23-32.
  19. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival and cancer morbidity in patients with Wegener’s Granulomatosis or Microscopic Polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (5): 842-852.
  20. Lhote F, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa, Microscopic Polyangiitis and Churg-Strauss Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21 (4): 911-947.
  21. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the Lung. *Thorax* 2000; 55 (6): 502-515.
  22. Akikusa B, Tsunenobu S, Ogawa M, Ueda S, Kondo Y. Necrotizing Alveolar Capillaritis in autopsy Cases of Microscopic Polyangiitis. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 144-149.

23. Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, Berry GJ, Raffin TA. Pulmonary Capillaritis and Alveolar Hemorrhage. *Chest* 1996; 110 (5): 1305-1316.
24. Falk RJ, Jennette JCh. ANCA Small-Vessel Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 314-322.
25. Fortin PR, Larson MG, Watters K, Yeadon CA, Choquette D, Esdaile JM. Prognostic Factors in Systemic Vasculitis of the Polyarteritis Nodosa Group- A Review of 45 cases. *J Rheumatol* 1995; 22: 78-84.
26. Abu-Shakra A, Smythe H, Lewtas J, Badley E, Weber D, Keystone E. Outcome of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37 (12): 1798-1803.
27. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Jarrouse B, Lhorthoraly O, Genereau T, et al. Corticosteroids plus pulse Cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome patients with predicting poor prognosis. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (11): 1638-1645.
28. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic Factors in Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome. *Medicine* 1996; 75 (1): 17-28.
29. Sánchez A, Alfaro J, Acevedo E, Cucho M, Pastor C, Perich R, y colaboradores. Poliangiitis microscópica en pacientes peruanos: evidencia de mejor pronóstico y menor severidad de compromiso renal. *Revista Peruana de Reumatología* 2002 Vol 8 N°1.